

2000-431551/37 B05 SANY 1998.12.11
 SANKYO CO LTD *WO 200035889-A1
 1998.12.11 1998-352892(+1998JP-352892) (2000.06.22) C07D
 261/12, A61K 31/4196, 31/42, 31/421, 31/4245, 31/426, 31/427, C07D
 271/06, 277/34, 271/10, 417/12, 413/12, 401/12, 285/08, 277/36, 263/44,
 A61K 31/433, 31/4439, A61P 3/06, 9/10, C07D 249/12
**Ileal bile acid transporter inhibitor containing new or known
 (thi)oxo-heterocyclyl benzylamine compounds, used for treating
 hyperlipidemia and arteriosclerosis (Jpn)**
C2000-131218 N(AU BR CA CN CZ HU ID IL IN KR MX NO NZ PL
 RU TR US ZA) R(AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB
 GR IE IT LU MC NL PT SE)
 Addnl. Data: ISHIHARA S, FUJITA T, KURATA H, KOHAMA T,
 KONO K
 1999.12.10 1999WO-JP06966

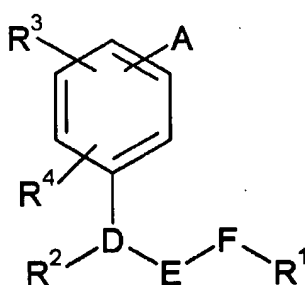
NOVELTY

Ileal bile acid transporter inhibitor contains new or known
 (thi)oxo-heterocyclyl benzylamine compounds (I).

DETAILED DESCRIPTION

Ileal bile acid transporter inhibitor contains (thi)oxo-heterocyclyl
 benzylamine compounds of formula (I).

B(6-H, 7-H, 14-F6, 14-F7, 14-L6) .4



(I)

R¹ = cycloalkyl, aryl or heterocyclyl (all optionally substituted by 1-5
 of A' or B');

R² = cycloalkyl, aryl or heterocyclyl (all optionally substituted by 1-3
 of A' or B');

R³, R⁴ = H or A';

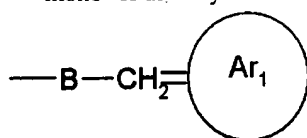
A = a group of formula (i) or (ii);

B, F = a bond or alkylene;

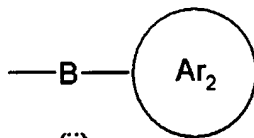
Ar₁, Ar₂ = heterocyclyl with one or two oxo or thioxo groups;

WO 200035889-A+

D = CH or N;
 E = O, S, NH or NHCO;
 A' = halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, NH₂ or mono- or di-alkylamino and
 B' = cycloalkyl, aryl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio (all optionally
 substituted by 1-3 A'), OH, COOH, alkoxycarbonyl, CONH₂,
 mono- or di- alkylcarbonyl or NO₂.



(i)



(ii)

Cycloalkyl has 3-10C, aryl has 6-10C, and alkyl, alkoxy and alkylene
 have 1-6C.

An INDEPENDENT CLAIM is included for new compounds (I) and
 their salts, esters and other derivatives, provided that when A is (ii),
 then E is not O and B is CH₂.

ACTIVITY

Antilipemic; antiarteriosclerotic.

MECHANISM OF ACTION

Ileal bile acid transporter inhibitor.

5-[3-(Phenyl-((1R)-1-phenylethylamino)methyl)benzyl]thiazolidin-2,4-
 dione inhibited the ileal bile acid transporter from Caco-2 cells with
 IC₅₀ = 0.59 µg/ml.

USE

Used for the prevention and treatment of hyperlipidemia (claimed)
 and arteriosclerosis.

SPECIFIC COMPOUNDS

22 Compounds are specifically claimed e.g:

5-[3-(phenyl-((1R)-1-phenylethylamino)methyl)benzylidene]thiazolidin-2,4-dione (Ia).

ADMINISTRATION

The dosage is 1-2000 mg/day orally or 0.1-500 mg/day
 intravenously.

EXAMPLE

3-[Phenyl-((1R)-1-phenylethylamino)methyl]benzaldehyde (510

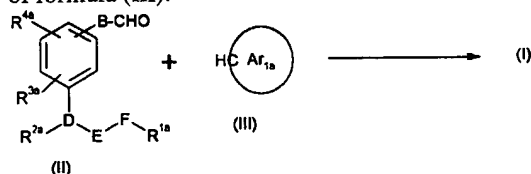
WO 200035889-A+/1

2000-431551/37

mg) was dissolved in toluene (10 ml), and thiazolidine-2,4-dione (280
 mg), piperidine (0.03 ml) and acetic acid (0.02 ml) were added. The
 mixture was refluxed for 3 hours, then the reaction mixture was
 diluted with ethyl acetate and the organic layer was worked up to give
 5-[3-(phenyl-((1R)-1-phenylethylamino)methyl)benzylidene]thiazolidin-2,4-dione (Ia) (650
 mg) as the free base. The hydrochloride of (Ia) exhibited a m. pt. of
 189-191°C (decomposition).

TECHNOLOGY FOCUS

Organic Chemistry - Preparation: (I; A = (ii)) are prepared by reacting
 an aldehyde compound of formula (II) with a heterocyclic compound
 of formula (III).



R1a-R4a, Ar1a = as for R¹-R⁴ and Ar₁, but with amino, hydroxy and
 carboxy groups optionally protected.
 (381pp1828DwgNo.0/0)

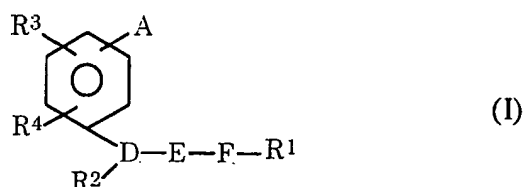
WO 200035889-A/2



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 261/12, 263/44, 271/06, 271/10, 417/12, 413/12, 401/12, 249/12, 277/34, 277/36, 285/08, A61K 31/421, 31/42, 31/4245, 31/4439, 31/427, 31/4196, 31/426, 31/433, A61P 9/10, 3/06</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/35889</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月22日(22.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06966</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月10日(10.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/352892 1998年12月11日(11.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 石原貞夫(ISHIHARA, Sadao)[JP/JP] 藤田 岳(FUJITA, Takashi)[JP/JP] 蔵田等司(KURATA, Hitoshi)[JP/JP] 古浜孝文(KOHAMA, Takafumi)[JP/JP] 河野圭太(KONO, Keita)[JP/JP] 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.) 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SUBSTITUTED BENZYLAMINES</p> <p>(54) 発明の名称 置換ベンジルアミン類</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="349 1354 690 1501"> <p>(I)</p> </div> <div data-bbox="860 1344 1209 1533"> <p>—B—CH=C Ar_1 (A-1)</p> <p>—B—C Ar_2 (A-2)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) having an excellent effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter, pharmacologically acceptable salts thereof, and esters and other derivatives of the same. In said formulas R^1 and R^2 represent each C_{6-10} aryl; R^3 and R^4 represent each hydrogen; A represents a group having (A-1) or (A-2) (wherein B represents a single bond or C_{1-6} alkylene; and the rings Ar_1 and Ar_2 represent each a heterocycle having one or two oxo or thioxo substituents); D represents a group having CH; E represents a group having -NH-; and F represents C_{1-6} alkylene.</p>		

請求の範囲

1. 一般式 (I)



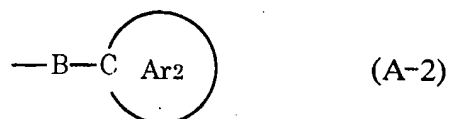
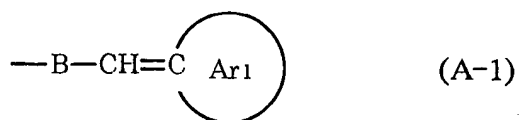
[式中、

R^1 は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

R^2 は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-2)



(式中、B は、単結合又は C_1-C_6 アルキレン基を示し、

環 Ar_1 及び Ar_2 は、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有

する基を示し、

Dは、CHを有する基又は窒素原子を示し、

Eは、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ を有する基又は $-NHCO-$ を有する基を示し、

Fは、単結合又は C_1-C_6 アルキレン基を示す。

但し、Aが式(A-2)を有する基を示し、Eが、硫黄原子、 $-NH-$ を有する基又は $-NHCO-$ を有する基を示す時、

Bは、単結合又はメチレン基を示し、

Aが式(A-2)を有する基を示し、Eが、酸素原子を示す時、

Bはメチレン基を示す。]

を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

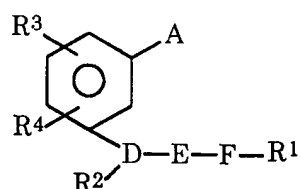
<置換基群 a>

ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基及びジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基

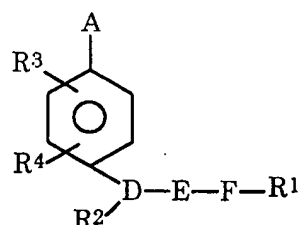
<置換基群 b>

ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ジ- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ基、 C_6-C_{10} アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基。

2. 請求項1において、一般式(I a)又は(I b)



(Ia)



(Ib)

を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

3. 請求項2において、一般式(I a)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

4. 請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-1)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

5. 請求項4において、Bが、単結合又はC₁-C₂アルキル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

6. 請求項4において、Bが、単結合又はメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

7. 請求項4において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

8. 請求項4において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は2-チオキノチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

9. 請求項4において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

10. 請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-2)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

11. 請求項10において、Bが、メチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

12. 請求項10において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

13. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において環 A_{r_2} が、オキソ又はチオオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

14. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 A_{r_2} が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

15. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 A_{r_2} が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

16. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 A_{r_2} が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はそ

の他の誘導体。

17. 請求項1乃至16より選択されるいずれか1項において、Dが、CHを有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

18. 請求項1乃至16より選択されるいずれか1項において、Dが、窒素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

19. 請求項1乃至18より選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ 又は $-NHC$
 $O-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

20. 請求項1乃至18より選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

21. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、 C_1-C_4 アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

22. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

23. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、メチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

24. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置

換された C_5-C_6 シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

25. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

26. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

27. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

28. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、置換基群 a、並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ基、 C_6-C_{10} アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基

である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

29. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_6-C_{10} アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5乃至6員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

30. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、ニトロ基、及び C_6-C_{10} アリール基から成る群から選択される基である。）、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

31. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ピフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

32. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル

ル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

33. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

34. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 C_6-C_{10} アリール基、又は、1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基及び C_1-C_6 アルコキシ基から成る群から選択された基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

35. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_6-C_{10} アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

36. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_6-C_{10} アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

37. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

38. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は4-メトキシフェニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

39. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基又はジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

40. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

41. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、水素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

42. 請求項1において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メ

チル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((2-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピオニルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(2-チエニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-フルオロフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-(フェニル-(1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メ

チル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((-1- (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5- [3- ((1- (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

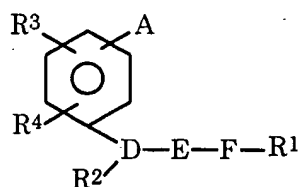
5- [3- ((1-フェニルエチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

及び

5- [3- ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン。

43. 請求項1乃至42から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

44. 一般式(I I)を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。



(II)

[式中、

R^1 は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

R^2 は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-3)



(式中、B は、単結合又は C_1-C_6 アルキレン基を示し、環 Ar_1 及び Ar_3 は、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有する基を示し、

D は、CH を有する基又は窒素原子を示し、

E は、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{NH}-$ を有する基又は $-\text{NHCO}-$ を有する基を示し、

F は、単結合又は C_1-C_6 アルキレン基を示す。]

<置換基群 a>

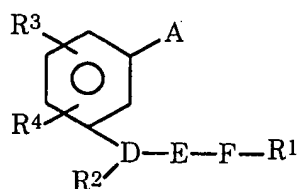
ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基及びジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基

<置換基群 b>

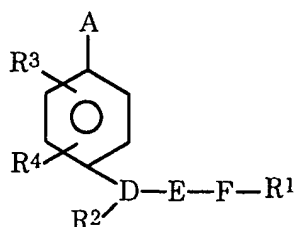
ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-

C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ジ- C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ基、 C_6-C_{10} アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基。

45. 請求項 44 において、一般式 (IIa) 又は (IIb) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。



(IIa)



(IIb)

46. 請求項 45 において、一般式 (IIa) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

47. 請求項 44 乃至 46 から選択されるいずれか 1 項において、 A が、式 (A-1) を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

48. 請求項 47 において、 B が、単結合又は C_1-C_2 アルキル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

49. 請求項47において、Bが、単結合又はメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

50. 請求項47において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

51. 請求項47において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

52. 請求項47において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

53. 請求項44乃至46から選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-3)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

54. 請求項53において、Bが、 C_1-C_6 アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

55. 請求項53において、Bが、 C_1-C_2 アルキレン基である化合物、その薬理上許容され

る塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

56. 請求項53において、Bが、メチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

57. 請求項53において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

58. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar₃が、オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

59. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar₃が、2, 4-ジオキソチアゾリジニル、2, 4-ジチオキソチアゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジニル、2, 4-ジオキソオキサゾリジニル、2, 4-ジチオキソオキサゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソオキサゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-チオキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]チアジアゾリジニル、5-チオキソ[1, 2, 4]チアジアゾリジニル、2-オキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、2-チオキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、3-オキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル又は3-チオキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

60. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar₃が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

61. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar₃が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

62. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar₃が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

63. 請求項44乃至62から選択されるいずれか1項において、Dが、CHを有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

64. 請求項44乃至62から選択されるいずれか1項において、Dが、窒素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

65. 請求項44乃至64から選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ 又は $-NHCO-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

66. 請求項44乃至64から選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

67. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、 C_1-C_4 アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

68. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

69. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、メチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

70. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、 C_5-C_6 シクロア

ルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_5-C_6 シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 1. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 2. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 3. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 4. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、同一又は異なって、置換基群 a、

並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ基、 C_6-C_{10} アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基から成る群から選択される基である。)、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

75. 請求項 44 乃至 69 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ニトロ基、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリールオキシ基及び C_6-C_{10} アリールチオ基から成る群から選択される基である。)、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

76. 請求項 44 乃至 69 から選択されるいずれか 1 項において、 R^1 が、 C_6-C_{10} アリール基、1 乃至 3 個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、ニトロ基、及び C_6-C_{10} アリール基から成る群から選択される基である。)、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

77. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ピフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

78. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 R^1 が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

79. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

80. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 C_6-C_{10} アリール基、又は、1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基及び C_1-C_6 アルコキシ基から成る群から選択された基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成

分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

81. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_6-C_{10} アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

82. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、 C_6-C_{10} アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1個置換された C_6-C_{10} アリール基（該置換基は、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

83. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

84. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は4-メトキシフェニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

85. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基又はジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

86. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は C_1-C_6 アルコキシ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

87. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 R^3 及び R^4 が、水素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

88. 請求項44において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

5- [3- ((1- (3-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (3-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェ

ニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-フルオロフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- (フェニル- (1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

5- [3- ((1- (3-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキ

シフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1 - (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5 - [3 - ((1 - (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1 - (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1 - フェニルエチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

及び

5 - [3 - ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン。

89. 高脂血症の予防又は治療のための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

90. 動脈硬化症の予防又は治療のための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

91. 回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

92. 高脂血症の治療又は予防のための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

93. 動脈硬化症の治療又は予防のための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO, 98/56757, A1 (Sankyo Company, Limited), 17 December, 1998 (17.12.98) & AU, 9875521, A & JP, 11-060548, A	1-93
A	JP, 10-072371, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 17 March, 1998 (17.03.98)	1-93

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 March, 2000 (03.03.00)

Date of mailing of the international search report
21 March, 2000 (21.03.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06966

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

There have been publicly known compounds having a benzene ring and showing an effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter (see Japanese Patent Laid-Open No. 10-72371).

Thus, the structure (i.e., the benzene ring moiety) common to the compounds of the formula (I) showing the effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter cannot be considered as a technical feature clearly showing contribution to the prior art (a special technical feature).

Therefore, it is impossible to describe a group of compounds having a benzene ring and showing the effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter in claims of a single international application.

Such being the case, there are two groups of inventions each having a special technical feature (the compounds of the formula (I) wherein D is CH and those wherein D is N).

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PY	WO, 98/56757, A1 (Sankyo Company, Limited) 17. 12月. 1998 (17. 12. 98) & AU, 9875521, A & JP, 11-060548, A	1-93
A	JP, 10-072371, A (三共株式会社) 17. 3月. 1998 (17. 3. 98)	1-93

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 03. 00

国際調査報告の発送日

21.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

印

4 P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示し、ベンゼン環を有する化合物は公知である (特開平10-72371号公報参照)。

とすれば、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示す式(I)の化合物の共通構造、すなわちベンゼン環部分を、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴 (特別な技術的特徴) と言うことはできない。

したがって、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示し、ベンゼン環を有する一群の化合物発明を一の国際出願の請求の範囲に記載することはできない。

つまり、特別な技術的特徴を有する一群の発明 (DがCHであるものと、DがNである式(I)の化合物) が二つある。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。